

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A) 平4-99731

⑫ Int.Cl.<sup>9</sup> A 61 K 47/30  
47/48  
/ C 08 L 101/00  
識別記号 LTB  
庁内整理号 E 7624-4C  
E 7624-4C  
7167-4J  
⑬ 公開 平成4年(1992)3月31日  
審査請求 未請求 請求項の数 2 (全4頁)

⑭ 発明の名称 高分子キャリアーおよびそれを用いた複合体

⑮ 特 願 平2-215427

⑯ 出 願 平2(1990)8月15日

⑰ 発 明 者 小 山 義 之 千葉県野田市岩名2-42-26

⑱ 発 明 者 川 出 明 史 千葉県松戸市常盤平双葉町20-3 ユニチカ松戸社宅1-306

⑲ 出 願 人 小 山 義 之 千葉県野田市岩名2-42-26

⑳ 出 願 人 ユニチカ株式会社 兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地

㉑ 代 理 人 弁理士 児玉 雄三

明 細 書

1. 発明の名称

高分子キャリアーおよびそれを用いた複合体

2. 特許請求の範囲

- (1) 疎水性基を導入した水溶性高分子、あるいは疎水性基を主鎖中に有する水溶性高分子を構成成分とすることを特徴とする高分子キャリアー。
- (2) 請求項1記載の高分子キャリアーと薬物との複合体。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、薬物のキャリアーとして好適に使用できる高吸収性的高分子キャリアーおよびこの高分子キャリアーと薬物との複合体に関するものである。

(従来の技術)

一般に使用されている薬物の中には、有用な効果・効能を有しているにもかかわらず溶解性、または粘膜での吸収効率が悪いなどの理由によりほ

とんど未吸収のまま排泄されたり、あるいは血中半減期が短いために、その薬効を十分発揮できない薬物が多い。

近年、消化管からの吸収性の悪い薬物に疎水性の高い化学構造を導入し、消化管からの吸収を改善しようとする試みが数多く報告されている。例えば、利尿薬のクロロチアジドを疎水性の高いヒドロクロロチアジドに変えたところ、服用後の利用率が11~20%程度から71%程度まで向上したという報告がある(ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー(Eur. J. Clin. Pharmacol.) 11巻、203~205頁、1977年)。また、抗生物質のセファロsporinの経口投与による吸収性を改善するため、化学構造を導入して脂溶性を付与したところ、ラットを用いた実験で高い血中濃度が得られたという報告がある(ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス(J. Antibiot.) 38巻、3号、380~383頁、1985年)。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、薬物に疎水性基を導入する従来の方法では、導入する化学構造による吸収改善効果が十分でなかったり、また薬物によって一様でないため、薬物それぞれについて導入する化学構造の種類を検討する必要がある、非常に手間がかかる。また、溶解性、イオン化率など他の要因により、腸吸収性を示す薬物には適用できる方法ではない。

さらに、薬物を有効に使用する上で、排泄速度等の体内動態を変化させることが望ましい薬物に対しては、低分子疎水性基を導入しても腎排泄が遅延できるほど分子量増加がないため、排泄挙動等の体内動態を変化させることはできない。

本発明は、上記のような欠点を解消するためのものであり、どのような腸吸収性の薬物にも使用でき、さらに薬物の吸収性及び体内動態をかえることが可能な粘膜吸収性の高分子キャリアーを提供することを目的としたものである。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意

研究の結果、疎水性を付与した水溶性高分子が粘膜から吸収されることを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明は、疎水性基を導入した水溶性高分子、あるいは疎水性基を主鎖中に有する水溶性高分子を構成成分とすることを特徴とする高分子キャリアーおよびそれと薬物との複合体を要旨とするものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明で用いられる水溶性高分子としては、いかなるものでも使用できるが、好ましくは、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリヒドロキシメチルアクリルアミド、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ-β-ヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリエチレンカーボネート、ポリオルトエステル、ポリアミノ酸、アルブミン、コラーゲン、ゼラチン、アガロース、レクチン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキチン、フィブリン等の高

分子あるいはこれらの複合体があげられる。

本発明で用いられる疎水性基としては、メチル基、エチル基、プロピル基等のアルキル基、アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基、アエニル基、ベンジル基等のアリール基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、アリル基、プロパルギル基、あるいはスチレン、メチルスチレン、2,5-ジメチルスチレン、イソプテン、1-ブテン、エチレン、プロピレン、ブタジエン、イソプレン、イソプチレン、3-メチル-1-ブテン、酢酸ビニル、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、塩化ビニル、メチルビニルケトン、ニトロエチレン、ブチルビニルエーテル等の疎水性モノマー及びそれらの重合体から形成されるもの等があげられる。

前記の水溶性高分子に疎水性基を導入する方法としては、周知の方法が採用できるが、好ましくは、エステル結合、アミド結合、エーテル結合、エポキシド、ウレタン結合、ウレア結合、カーボネート、アセタール、チオアセタール、エナミン、

シッフ塩基、マンニツヒ塩基、アルドール縮合あるいはグラフト重合等によればよい。導入する疎水性基の割合としては、吸収速度を向上させるためには、導入後の高分子が十分な親水性を有する限り、できるだけ多くの疎水性基を導入することが望ましい。

また、本発明で用いられる疎水性基を主鎖中に有する水溶性高分子としては、特に限定されるものではないが、好ましくは、スチレン、メチルスチレン、2,5-ジメチルスチレン、イソプテン、1-ブテン、エチレン、プロピレン、ブタジエン、イソプレン、イソプチレン、3-メチル-1-ブテン、酢酸ビニル、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、塩化ビニル、メチルビニルケトン、ニトロエチレン、ブチルビニルエーテル等の疎水性モノマーを1種以上含む共重合体あるいはこれらの重合体とのブロック付加物があげられ、カチオン重合、アニオン重合、ラジカル重合あるいはカップリング反応等の周知の方法で製造することができる。

本発明の高分子キャリアーの分子量としては、1000～100万の範囲が好ましい。また、形状としては、特に限定されるものではないが、溶液状、粉末状、フィルム状、乳剤、クリーム状あるいは顆粒状であるのが好ましい。

本発明で用いられる薬物としては、どのような薬物でも使用することができるが、例えばアムホテリシンB、アクリノール、エリスロマイシン、塩酸プロカイナムイド、クロルジアゼポキシド、酒石酸エルゴタミン、セファロリジン、チオナバメダゼパム、アミカシン、ジベカシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ブルスファン、メルカプトプリン、硫酸キニジン、5-フルオロウラシル、マイトマイシンC、インシュリン、セファロスポリン、プロスタグランジン、アンピシリン、インドメタシン等があげられる。

本発明の高分子キャリアーと、薬物とは、それぞれの有する官能基の種類によっても異なるが、周知の方法で結合することができる。特に限定するものではないが、臭化シアン法、エピクロヒ

ドリン法、過ヨウ素酸酸化法、グルタルアルデヒド法等により、あるいは、直接的に、イオン結合、錯体結合、エステル結合、アミド結合、エーテル結合、エポキシド、ウレタン結合、アセタール、エナミン、シッフ塩基、マンニツヒ塩基、アルドール縮合、マイケル付加により容易に結合させることができる。

本発明を用いれば薬物の経吸収性の理由にかかわらず、上記したような結合のための官能基を有する薬物であれば吸収改善を行うことができる。なぜなら、粘膜からの吸収性を左右する水溶性、イオン性、疎水性等の因子が、ほとんどキャリアーである水溶性高分子によって決定づけられるからである。また、従来困難であった薬物の体内動態の変更も容易である。

#### (実施例)

次に実施例によって本発明を具体的に説明する。  
実施例1、比較例1

ポリビニルアルコール(PVA、分子量5100)1gとR1標識用のアセチルサリチル酸クロ

ライド50mmをトリエチルアミン0.5ml存在下にジメチルスルホキシド(DMSO)溶液中、室温で1時間反応させた。アセチルサリチル酸残基はPVA1分子に対して約1分子の割合で導入された(反応生成物A(比較例1))。

この反応生成物Aを50mgとり、ピリジン(0.5ml)中で無水酢酸(0.04ml)を加え、1晩室温で攪拌し遊離の水酸基の部分アセチル化を行った(反応生成物B(実施例1)、アセチル化度35%)。

反応生成物A及びBをそれぞれ緩衝生理食塩水(PBS)に1mg/mlになるように溶解後、それぞれ50μlをとり、PBS80μl、 $^{111}\text{I}-\text{NaI}$ (2000μCi/ml)50μl、クロアミンT(5mg/ml)20μlを順次加えて室温で15分間反応させ、生成物のヨウ素標識を行った。亜硫酸ナトリウム(10mg/ml)を20μl加えて反応を停止し、ゲルろ過により製した。

#### 参考例1

上記のようにして得られた生成物溶液A及びBを用いてマウスの十二指腸によるin situ ループ法で腸管粘膜からの吸収性を評価した。すなわち、一晩絶食したマウスを麻酔下で開腹し、十二指腸を露出させ、その十二指腸の両端を結紮し長さ1cmのループを作製し、マイクロシリンジで生成物溶液をそれぞれ40μl(0.2μg)注入し腹部を縫合した。30分後に再び開腹し、ループ内の残存量をガンマカウンターで求め、吸収率を算出した。その結果、単位時間当たりの単位ループ重量あたりからの吸収率は生成物A(比較例1)の場合が5.2%/g・min、生成物B(実施例1)が15.8%/g・min、となり、疎水性基をPVAに導入することにより、腸管吸収性が大幅に向上した。

#### 参考例2

実施例1で作製した生成物Bを経口ゾンデを用いてマウスに経口投与し、血中濃度の経時変化を測定した。投与量は、0.4ml(2μg)とし、血中の生成物Bの量をガンマカウンターで測定

した。結果は投与量に対する割合で示した。

	生成物Bの血中濃度 (投与量に対する割合)
1時間後	2.5 % / ml
2 "	2.2 "
4 "	1.7 "
6 "	0.5 "

投与後3～4時間は血中濃度をほぼ一定濃度に維持できた。

#### 実施例2、比較例2

アクリルアミドとスチレンを共重合させたポリマーを用いて、参考例2に準じて血中濃度を測定した。

使用したサンプルは、アクリルアミド(1.85g)とスチレン(0.07g)に、R1標通用のビニルフェニルアセテート(VPA)(0.1g)を加え、DMSOを溶媒として60℃で1時間反応させたものである。尚、開始剤にはアゾビスイソブチロニトリル(0.0225g)を使用した。て

きたポリマー(生成物C(実施例2))の分子量は約10万であった。

また、対照としてアクリルアミド(1.9g)とVPA(0.1g)とから同様に反応させたポリマーを使用した。このポリマー(生成物D(比較例2))も約10万の分子量を有していた。結果は下表の通りであり、分子量10万でも腸管からの吸収が認められた。また、スチレンを加えることで吸収性が向上した。

	2時間後の血中濃度 (投与量に対する割合)
生成物C	1.24 % / ml
生成物D	0.20 "

#### 実施例3、応用例1

デキストラン(分子量10000)3gを10%の食塩水30mlに溶解し、pHを8に調節した。これにR1標通用化合物であるp-アミノフェノール0.82gとNaCNBH<sub>3</sub> 1gを加え95℃で7日間反応させてデキストランの還元末端

とに結合させた。

次に実施例1に準じてアセチル化した。(反応生成物E(実施例3)、アセチル化率20%)

この反応生成物Eを100mgとリジン50mgと反応させ、重合物との複合体を形成した(反応生成物F(応用例1)、デキストラン1分子に対しアンピシリン約3分子結合)。

反応生成物E、Fは実施例1、参考例1に準じて100mgで投与後、マウスに経口投与し血中濃度の経時変化を比較した。

	血中濃度(投与量に対する割合)	
	反応生成物E	反応生成物F
1時間後	1.3 % / ml	1.2 % / ml
2 "	1.2 "	1.4 "
4 "	1.0 "	1.1 "
6 "	0.7 "	0.6 "

重合物との複合体(反応生成物F)は、高分子のみ(反応生成物E)の場合と同様の吸収挙動を示

し、血中濃度を長時間維持した。

#### (発明の効果)

本発明の粘着吸収性高分子キャリアーに薬物を結合することにより、難吸収性の薬物の吸収性及び薬物の体内動態の改善を行うことができる。

薬物にとって最適な吸収挙動および体内動態は、薬物の種類によって様々であり、薬物単独で最適な挙動を示すことはまれである。従って本発明により種々の吸収挙動と体内動態を示すキャリアーを準備しておけば、薬物との複合体として使用することにより、経口投与、直腸内投与、腔内投与、鼻腔内投与、点眼等による薬剤の有効利用が可能となり、さらに治療効果を著しく向上させることができる。

特許出願人 小山 真 之

特許出願人 ユニチカ株式会社

代理人 児 玉 雄 三